

ยาเม็ด แคมโดคลาฟ
(Amoxicillin & Clavulanate Potassium Tablets)
(375 mg, 625 mg, 1000 mg)

1 ชื่อผลิตภัณฑ์

ยาเม็ด แคมโดคลาฟ-375

ยาเม็ด แคมโดคลาฟ-625

ยาเม็ด แคมโดคลาฟ-1000

2 ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มแต่ละเม็ด ประกอบด้วย

ชนิดเม็ด 375 มิลลิกรัม	ประกอบด้วย	amoxicillin 250 มิลลิกรัม (ในรูปไตรฮัยเดรต) และ clavulanic acid 125 มิลลิกรัม (ในรูปเกลือโปตัสเซียม)
ชนิดเม็ด 625 มิลลิกรัม	ประกอบด้วย	amoxicillin 500 มิลลิกรัม (ในรูปไตรฮัยเดรต) และ clavulanic acid 125 มิลลิกรัม (ในรูปเกลือโปตัสเซียม)
ชนิดเม็ด 1,000 มิลลิกรัม	ประกอบด้วย	amoxicillin 875 มิลลิกรัม (ในรูปไตรฮัยเดรต) และ clavulanic acid 125 มิลลิกรัม (ในรูปเกลือโปตัสเซียม)

3 ลักษณะของผลิตภัณฑ์

ชนิดเม็ด 375 มิลลิกรัม : เม็ดรูปยาว ปลายมน เคลือบฟิล์ม สีขาว ด้านหนึ่งมีอักษรและตัวเลข I 05 อีกด้านหนึ่งเรียบ

ชนิดเม็ด 625 มิลลิกรัม : เม็ดรูปยาว ปลายมน เคลือบฟิล์ม สีขาว ด้านหนึ่งมีอักษรและตัวเลข I 06 อีกด้านหนึ่งเรียบ

ชนิดเม็ด 1,000 มิลลิกรัม : เม็ดรูปยาว ปลายมน เคลือบฟิล์ม สีขาว ด้านหนึ่งมีอักษรและตัวเลข I 07 อีกด้านหนึ่งเรียบ

4 เกสซ์พลาสตร์ / เกสซ์จลนศาสตร์

เกสซ์พลาสตร์ :

4.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลาสตร์ :

กลุ่มยารักษา : ยาสูตรผสม penicillin ร่วมกับ beta-lactamase inhibitors

ATC code: J01CR02

กลไกการออกฤทธิ์

amoxicillin เป็น penicillin กึ่งสังเคราะห์ (ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้า-แลคแตม) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์หนึ่งตัวหรือมากกว่า (มักถูกเรียกว่า penicillin-binding proteins, PBPs) ในกระบวนการชีวสังเคราะห์ peptidoglycan ของ

แบคทีเรีย ซึ่งเป็นองค์ประกอบในโครงสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย การยับยั้งการสังเคราะห์ peptidoglycan ทำให้ผนังเซลล์ไม่แข็งแรง คงรูปไม่ได้ ซึ่งมักทำให้เซลล์แตกและตายในที่สุด

amoxicillin ไวต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ β -lactamases ซึ่งถูกสร้างจากแบคทีเรียที่ดื้อต่อยา ดังนั้นขอบเขตการออกฤทธิ์ของยา amoxicillin เพียงตัวเดียวจึงไม่ครอบคลุมเชื้อที่สร้างเอนไซม์เหล่านี้

clavulanic acid เป็นเบต้า-แลคแตมที่มีโครงสร้างสัมพันธ์กับ penicillin ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ β -lactamases ดังนั้นจึงช่วยเสริมฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียของ amoxicillin โดยป้องกันไม่ให้ amoxicillin ถูกทำลาย ส่วนตัวยา clavulanic acid เองไม่มีผลต้านเชื้อแบคทีเรียในทางคลินิก

ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD)

ช่วงเวลาที่ระดับยาสูงเกินกว่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (time > MIC) ถือเป็นตัวกำหนดหลักในการทำนายประสิทธิผลของ amoxicillin

กลไกการดื้อยา

กลไกการดื้อต่อยา amoxicillin/clavulanic acid ของเชื้อแบคทีเรียมี 2 กลไกหลักดังต่อไปนี้

- การทำให้หมดฤทธิ์ยาโดยที่แบคทีเรียสร้างเอนไซม์ β -lactamases ซึ่งไม่ถูกยับยั้งโดย clavulanic acid รวมทั้ง class B, C, D
- การที่แบคทีเรียเปลี่ยนโครงสร้างของ target site (PBPs) ทำให้ยาไม่สามารถจับกับ target site จึงออกฤทธิ์ไม่ได้

การที่ยาซึมผ่านผนังเซลล์แบคทีเรียไม่ได้ หรือการที่แบคทีเรียขับยาออกจากเซลล์ (efflux pump) อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้แบคทีเรียดื้อต่อยา โดยเฉพาะแบคทีเรียแกรมลบ

จุดตัดสินความไวต่อยา (breakpoints)

ค่า MIC breakpoints สำหรับยา amoxicillin/clavulanic acid ของยุโรป [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test (EUCAST)]

เชื้อแบคทีเรีย	จุดตัดสินว่าเชื้อไวต่อยา (Susceptibility Breakpoints) $\mu\text{g/ml}$		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2

Coagulase-negative staphylococci ²	≤ 0.25		> 0.25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negative Anaerobes ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-positive Anaerobes ¹	≤ 4	8	> 8
Non-species related breakpoints ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ ค่าที่รายงานเป็นค่าสำหรับความเข้มข้นของ Amoxicillin ที่จุดประสงค์ในการทดสอบความไวต่อยาจึงกำหนดความเข้มข้นของ Clavulanic acid ที่ 2 mg/L

² ค่าที่รายงานเป็นค่าความเข้มข้นของ Oxacillin

³ ค่าในตารางเป็นค่า breakpoints ของยา Ampicillin

⁴ ค่า resistant breakpoint ที่ R>8 mg/L ทำให้มั่นใจได้ว่าเชื้อทุกตัวคือต่อยา

⁵ ค่าในตารางเป็นค่า breakpoints ของ Benzylpenicillin

ความชุกของการดื้อยาอาจแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่และตามระยะเวลาสำหรับเชื้อบางชนิด ดังนั้นข้อมูลการดื้อยาในท้องถิ่นจึงจำเป็นโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้รักษาการติดเชื้อร้ายแรง ในบางกรณี ควรขอคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ เมื่อความชุกของการดื้อยาในท้องถิ่นก่อให้เกิดความสงสัยเกี่ยวกับประโยชน์ของยาในการรักษาการติดเชื้อบางชนิด

สายพันธุ์ที่ไวต่อยา

Aerobic Gram-positive micro-organisms

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible)*

Coagulase-negative staphylococci (methicillin-susceptible)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes และ beta-haemolytic streptococci อื่นๆ

Streptococcus viridans group

Aerobic Gram-negative micro-organisms

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerobic micro-organisms

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

สายพันธุ์ที่การติดต่ออาจทำให้เกิดปัญหา

Aerobic Gram-positive micro-organisms

Enterococcus faecium **

Aerobic Gram-negative micro-organisms

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

เชื้อดื้อยาที่เกิดจากพันธุกรรมของเชื้อที่มีอยู่แต่เดิม

Aerobic Gram-negative micro-organisms

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

เชื้อจุลินทรีย์อื่น ๆ

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

* สายพันธุ์ที่ไวต่อยา (natural intermediate susceptibility) โดยปราศจากกลไกการดื้อยาที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของเชื้อ

** methicillin-resistant staphylococci ทั้งหมดดื้อต่อยา amoxicillin/clavulanic acid

¹ ไม่ควรใช้ยา amoxicillin/clavulanic acid กับเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา penicillin

² มีรายงานสายพันธุ์ที่มีความไวต่อยาลดลงในบางประเทศในยุโรปที่มีความถี่สูงกว่า 10%

4.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์:

การดูดซึม

amoxicillin และ clavulanic acid สามารถแตกตัวได้หมดในสารละลายของน้ำที่ pH ของร่างกาย (physiological pH) ตัวยาทั้งสองตัวถูกดูดซึมได้ดีและอย่างรวดเร็วภายหลังการรับประทานยา amoxicillin/clavulanic acid ถูกดูดซึมได้ดีที่สุดเมื่อรับประทานตอนเริ่มรับประทานอาหาร ค่า bioavailability ของยา amoxicillin/clavulanic acid คือประมาณ 70% ภายหลังรับประทาน เภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาสำคัญทั้ง 2 ตัวมีความคล้ายคลึงกัน และค่า T_{max} ของตัวยาแต่ละตัวคือ 1 ชั่วโมง

ตารางด้านล่างแสดงผลลัพธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับการศึกษาที่ให้ยาเม็ด Amoxicillin/Clavulanic acid 500 mg/125 mg วันละ 3 ครั้ง) ขณะท้องว่างในอาสาสมัครสุขภาพดี

ค่าเฉลี่ย (\pm SD) ของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์					
ตัวยาสำคัญ	ขนาด	C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24h)}$	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(ชั่วโมง)	(μ g.h/ml)	(ชั่วโมง)
Amoxicillin					
AMX/CA	500	7.19	1.5	53.5	1.15
500/125 mg		\pm 2.26	(1.0-2.5)	\pm 8.87	\pm 0.20
Clavulanic acid					
AMX/CA	125	2.40	1.5	15.72	0.98
500 mg/125 mg		\pm 0.83	(1.0-2.0)	\pm 3.86	\pm 0.12

AMX – amoxicillin, CA – clavulanic acid

* ค่ามัธยฐาน (ช่วง)

ความเข้มข้นของ amoxicillin และ clavulanic acid ที่ได้จากการรับประทานยา amoxicillin/clavulanic acid มีความคล้ายคลึงกับความเข้มข้นที่ได้จากการรับประทานยา amoxicillin หรือ clavulanic acid แต่ละตัวที่ขนาดยาเท่ากัน

การกระจายตัวของยา

ประมาณ 25% ของ clavulanic acid ทั้งหมดในพลาสมา และ 18% ของ amoxicillin ทั้งหมดในพลาสมาจับตัวกับโปรตีน ปริมาตรการกระจายตัวคือประมาณ 0.3-0.4 L/kg สำหรับ amoxicillin และประมาณ 0.2 L/kg สำหรับ clavulanic acid

ภายหลังให้ยาทางหลอดเลือดดำ ทั้ง amoxicillin และ clavulanic acid ถูกพบในถุงน้ำดี, เนื้อเยื่อช่องท้อง, ผิวหนัง, ไขมัน, กล้ามเนื้อ, synovial fluid, peritoneal fluid, น้ำดี และหนอง amoxicillin ไม่ได้กระจายตัวเข้าสู่น้ำไขสันหลังอย่างเพียงพอ

จากการศึกษาในสัตว์ไม่พบหลักฐานการคั่งของ drug-derived material อย่างมีนัยสำคัญของตัวยาสำคัญตัวใดตัวหนึ่ง amoxicillin ถูกตรวจพบได้ในน้ำนมเช่นเดียวกับ penicillins ส่วน clavulanic acid ถูกตรวจพบในน้ำนมได้ปริมาณเล็กน้อย ทั้ง amoxicillin และ clavulanic acid สามารถผ่านเข้ารกได้

Biotransformation

Amoxicillin ถูกขับออกในปัสสาวะเป็นบางส่วนในรูปแบบ penicilloic acid ที่ไม่ออกฤทธิ์ในปริมาณเทียบเท่ากับ 10-25% ของขนาดยาเริ่มต้น clavulanic acid ถูกเมตาบอลิซ์ได้อย่างกว้างขวาง (extensively metabolized) ในคน และถูกขับออกมาในปัสสาวะและอุจจาระ และลมหายใจออกในรูปแบบคาร์บอนไดออกไซด์

การกำจัดยา

วิถีกำจัดยาหลักของ amoxicillin คือผ่านทางไต ขณะที่ clavulanic acid ถูกขับออกทั้งผ่านทางไตและไม่ผ่านทางไต

ค่าเฉลี่ยการกำจัดยาครึ่งชีวิตของ amoxicillin หรือ clavulanic acid คือประมาณ 1 ชั่วโมง และค่าเฉลี่ยการกำจัดยาทั้งหมดคือประมาณ 25 ลิตรต่อชั่วโมงในอาสาสมัครสุขภาพดี ประมาณ 60-70% ของ amoxicillin และประมาณ 40-65% ของ clavulanic acid ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงระหว่าง 6 ชั่วโมงแรก ภายหลังรับประทานยาเม็ด amoxicillin/clavulanic acid 250 mg/125 mg หรือ 500 mg/125 mg การศึกษาหลายชิ้นพบว่าการขับยาทางปัสสาวะสำหรับ amoxicillin คิดเป็น 50-85% และสำหรับ clavulanic acid คิดเป็น 27-60% ตลอด 24 ชั่วโมง ปริมาณมากที่สุดของยา clavulanic acid ถูกขับออกระหว่าง 2 ชั่วโมงภายหลังรับประทานยา

การใช้ยาร่วมกับ probenecid ทำให้การขับ amoxicillin ช้าลง แต่ไม่ทำให้การขับ clavulanic acid ทางไตช้าลง

อายุ

ค่ากำจัตยาครึ่งชีวิตของ amoxicillin มีความคล้ายคลึงกันในเด็กอายุราว 3 เดือนถึง 2 ปี และในเด็กที่อายุแก่กว่า และในผู้ใหญ่ สำหรับเด็กที่มีอายุน้อยมาก (รวมทั้งทารกคลอดก่อนกำหนด) ระหว่างสัปดาห์แรกของชีวิต ช่วงระหว่างมื้อยาไม่ควรเกินวันละ 2 ครั้งเนื่องจากการทำงานของไตยังไม่สมบูรณ์ ในผู้สูงอายุก็มีแนวโน้มที่การทำงานของไตจะลดลง จึงควรระมัดระวังในการเลือกขนาดยาให้ผู้สูงอายุ การเฝ้าระวังการทำงานของไตอาจใช้เป็นประโยชน์ในการเลือกขนาดยาให้ผู้ป่วยได้

เพศ

ภายหลังการรับประทาน amoxicillin/clavulanic acid ในอาสาสมัครชายและหญิงที่มีสุขภาพดี พบว่าเพศไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ amoxicillin หรือ clavulanic acid

ความบกพร่องในการทำงานของไต

การกำจัตยา amoxicillin/clavulanic acid ทั้งหมดในซีรัมลดลงตามสัดส่วนการทำงานของไตที่ลดลง amoxicillin มีการกำจัตยาลดลงเด่นชัดมากกว่า clavulanic acid เนื่องจากสัดส่วนการกำจัตยา amoxicillin ผ่านทางไตมีสูง ดังนั้นขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องจึงต้องเป็นขนาดที่ไม่ทำให้เกิดการสะสมยา amoxicillin เกินควรในขณะที่ยังคงระดับยา clavulanic acid ไว้ได้อย่างเพียงพอ

ความบกพร่องในการทำงานของตับ

ควรระมัดระวังการให้ยาในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง และเฝ้าระวังการทำงานของตับเป็นระยะๆ

5 ข้อบ่งใช้

ใช้รักษาการติดเชื้อต่อไปนี้ทั้งในผู้ใหญ่และเด็กที่มีสาเหตุจากเชื้อที่ไวต่อยานี้

- ไชน์สอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย
- หูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน
- คออักเสบและทอนซิลอักเสบ
- หลอดลมอักเสบเรื้อรังกำเริบเฉียบพลัน
- ปอดอักเสบชุมชน
- กระเพาะปัสสาวะอักเสบ
- กรวยไตอักเสบ (pyelonephritis)
- การติดเชื้อที่ผิวหนัง และเนื้อเยื่ออ่อน โดยเฉพาะ cellulitis, boils, ฝี (abscess), แผลติดเชื้อ, สัตว์กัด, การติดเชื้อทางทันตกรรมอย่างรุนแรงและมี cellulitis
- การติดเชื้อที่กระดูกและข้อต่อ โดยเฉพาะ osteomyelitis
- การติดเชื้ออื่นๆ เช่น ภาวะแท้งติดเชื้อ (septic abortion), puerperal sepsis, intra-abdominal sepsis

6 ขนาดยาที่แนะนำ :

ผู้ใหญ่และเด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 40 กิโลกรัม

ยาเม็ดขนาด 375 มิลลิกรัม 1 เม็ด ทุก 8 ชั่วโมง

ยาเม็ดขนาด 625 มิลลิกรัม 1 เม็ด ทุก 8 ชั่วโมง หรือการติดเชื้อที่รุนแรงกว่า 1 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง

การติดเชื้อรุนแรง : ยาเม็ดขนาด 1000 มิลลิกรัม 1 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง

เด็กที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กิโลกรัม

ไม่แนะนำให้ใช้ยาเม็ดขนาด 375 มิลลิกรัมในเด็กที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กิโลกรัม

ผู้สูงอายุ

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุ

ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยไตทำงานบกพร่อง

ขนาดยาปรับตามขนาดแนะนำสูงสุดของ amoxicillin

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance (CrCl) >30 มิลลิลิตรต่อนาที

ผู้ใหญ่และเด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 40 กิโลกรัม

การทำงานของไตบกพร่องปานกลาง (CrCl 10-30 มิลลิลิตรต่อนาที)	ขนาด 375 มก. 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง ขนาด 625 มก. 1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง ไม่ควรให้ขนาด 1000 มก.
การทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (CrCl <10 มิลลิลิตรต่อนาที)	ขนาด 375 มก. 1 เม็ดวันละครั้ง ขนาด 625 มก. 1 เม็ดวันละครั้ง
การฟอกไตด้วยเครื่อง	ขนาด 375 มก. 2 เม็ดทุก 24 ชั่วโมงและ 2 เม็ดระหว่างการฟอกไต ให้ซ้ำอีกครั้งหลังเสร็จสิ้นการฟอกไต (เนื่องจากทั้งความเข้มข้นของ amoxicillin และ clavulanic acid ในซีรัมจะลดลง) ขนาด 625 มก. 1 เม็ดทุก 24 ชั่วโมงและ 1 เม็ดระหว่างการฟอกไต ให้ซ้ำอีกครั้งหลังเสร็จสิ้นการฟอกไต (เนื่องจากทั้งความเข้มข้นของ amoxicillin และ clavulanic acid ในซีรัมจะลดลง)

เด็กที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กิโลกรัม

การทำงานของไตบกพร่องปานกลาง (CrCl 10-30 มิลลิลิตรต่อนาที)	ขนาด 15/3.75 มก. ต่อน้ำหนักตัว วันละ 2 ครั้ง (ขนาดสูงสุด 625 มก. วันละ 2 ครั้ง)
การทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (CrCl <10 มิลลิลิตรต่อนาที)	ขนาด 15/3.75 มก. ต่อน้ำหนักตัว วันละครั้ง (ขนาดสูงสุด 625 มก. วันละครั้ง)
การฟอกไตด้วยเครื่อง	ขนาด 15/3.75 มก. ต่อน้ำหนักตัว วันละครั้ง ก่อนการฟอกไต ให้ขนาด 15/3.75 มก. ต่อน้ำหนักตัว เพื่อให้ระดับยากลับมาสู่ระดับเดิม ให้ขนาด 15/3.75 มก. ต่อน้ำหนักตัว ภายหลังเสร็จสิ้นการฟอกไต

ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่ปฏิบัติงานบกพร่อง

ให้ใช้ยาด้วยความระมัดระวัง ติดตามการทำงานของตับเป็นระยะๆ อย่างสม่ำเสมอ

7 วิธีการใช้ยา

ใช้รับประทาน

ให้รับประทานยาตอนเริ่มรับประทานอาหารเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารที่ทนไม่ได้

8 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ตัวยาสำคัญ เพนิซิลลิน หรือตัวยาช่วยใดๆ ในตำรับยา

9. คำเตือนตามประกาศ ฯ

1. ห้ามใช้ในผู้ที่เคยแพ้ยานี้
2. ยานี้อาจทำให้เกิดการแพ้และเป็นอันตรายถึงชีวิต
3. หากเกิดอาการผื่นแดง ระบายเคืองหรือบวม ให้หยุดใช้ยาและปรึกษาแพทย์
4. หากใช้ยานี้แล้วมีอาการผื่นแดง หรือมีอาการคล้ายเป็นหวัด ให้หยุดยาและรีบปรึกษาแพทย์ทันที
5. เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้ เช่น ใช้ ผื่นแดง ตุ่มน้ำพอง มีการหลุดลอกของผิวหนังและบริเวณเยื่อต่างๆ เช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูก อวัยวะสืบพันธุ์ และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์ เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome

คำเตือนและข้อควรระวัง

คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา amoxicillin/clavulanic acid ควรสอบถามว่าเคยมีการแพ้ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน, เซฟาโลสปอริน, หรือยาในกลุ่มเบต้าแลคแทมอื่นๆ หรือไม่

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (anaphylactoid) แบบรุนแรงและบางครั้งถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเพนิซิลลิน ปฏิกิริยาเหล่านี้มีแนวโน้มว่าจะเกิดในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลินมาก่อนและในผู้ป่วยที่มีความไวเกินต่อการเกิดอาการแพ้ (atopy) มากกว่า

amoxicillin/clavulanic acid ไม่เหมาะจะใช้เมื่อมีความเสี่ยงสูงว่าเชื้อที่สงสัยว่าทำให้เกิดโรค (presumptive pathogens) มีความไวน้อยหรือมีการดื้อต่อยาในกลุ่มเบต้าแลคแทม ซึ่งไม่ถูกยับยั้งโดย clavulanic acid ยานี้ไม่ควรใช้รักษาเชื้อ penicillin-resistant *S. pneumoniae*

อาจเกิดอาการชักในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง หรือในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูง

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ amoxicillin/clavulanic acid หากสงสัยว่าเป็นโรค infectious mononucleosis เนื่องจากการเกิดผื่น morbilliform rash มีความสัมพันธ์กับโรคนี้นภายหลังใช้ยา amoxicillin

การใช้ยา allopurinol ร่วมด้วยระหว่างรักษาด้วย amoxicillin สามารถเพิ่มความเป็นไปได้ในการเกิดปฏิกิริยาแพ้ทางผิวหนัง

การใช้ยาเป็นเวลานานอาจส่งผลให้เชื้อที่ไม่ไวต่อยาเจริญเติบโต

ควรใช้ยา amoxicillin/clavulanic acid ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ปฏิบัติงานบกพร่อง

การเกิด feverish generalize erythema ที่สัมพันธ์กับตุ่มหนองตอนเริ่มการรักษาอาจเป็นอาการของ acute generalized exanthemous pustulosis (AGEP) ซึ่งทำให้มีความจำเป็นต้องหยุดยา amoxicillin/clavulanic acid และห้ามให้ยา amoxicillin อีกในภายหลัง

มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทางตับในผู้ป่วยชายและผู้สูงอายุเป็นส่วนใหญ่ และอาจสัมพันธ์กับการใช้ยาเป็นเวลานาน อาการเหล่านี้มีรายงานน้อยมาก ๆ ในเด็ก อาการแสดงในประชากรทุกกลุ่มมักจะเกิดระหว่างได้รับยาหรือภายหลังได้รับยาไม่นาน แต่ในบางรายอาการแสดงอาจไม่ปรากฏชัดเจนจนกระทั่งผ่านไปหลายสัปดาห์ ภายหลังหยุดการรักษา อาการเหล่านี้มักจะหายได้ แต่อาจมีอาการรุนแรงและพบน้อยมากว่ามีรายงานการเสียชีวิต ซึ่งส่วนใหญ่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีโรคไตรุนแรงหรือได้รับยาที่มีผลต่อดับร่วมด้วย

มีรายงานการเกิดโรคลำไส้อักเสบจากยาปฏิชีวนะแทบทุกชนิด (antibiotic associated colitis) และอาการอาจมีความรุนแรงตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงคุกคามต่อชีวิต ดังนั้นจึงจำเป็นที่ต้องคำนึงถึงโรคนี้เมื่อผู้ป่วยมีอาการท้องเสียระหว่างหรือภายหลังได้รับยาปฏิชีวนะใดๆ หากเกิดโรคลำไส้อักเสบจากยาปฏิชีวนะ ให้หยุดยา amoxicillin/clavulanic acid ทันที และให้การรักษาที่เหมาะสม ห้ามให้ยาหยุดถ่ายในสถานการณ์นี้ แนะนำให้ประเมินการทำงานของอวัยวะต่างๆ เป็นระยะ รวมทั้งไต, ตับ และการทำงานเกี่ยวกับสร้างเม็ดเลือดระหว่างให้ยาเป็นเวลานาน

มีรายงาน prothrombin time ยาวกว่าปกติหลายๆ ครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับยา amoxicillin/clavulanic acid ควรเฝ้าระวังอย่างเหมาะสมเมื่อมีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย อาจจำเป็นต้องปรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ให้ทางปากเพื่อรักษาระดับการแข็งตัวของเลือดไว้อย่างที่ต้องการ

ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องควรได้รับการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับระดับการบกพร่องของไต

ในผู้ป่วยที่มีการขับปัสสาวะน้อยลง พบ crystalluria ได้น้อยครั้งมาก ส่วนใหญ่พบในการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ระหว่างการให้ amoxicillin ขนาดสูง แนะนำให้รักษาระดับน้ำดื่มและปัสสาวะให้เพียงพอ เพื่อลดความเป็นไปได้ในการเกิด crystalluria จาก amoxicillin ในผู้ป่วยที่คาสายปัสสาวะ ควรตรวจสอบให้มี patency อยู่เสมอ ระหว่างการรักษาด้วย amoxicillin ควรทำการทดสอบน้ำตาลในปัสสาวะด้วยวิธี enzymatic glucose oxidase methods เนื่องจากอาจเกิดผลบวกลวงจากการทดสอบด้วยวิธีที่ไม่ใช่เอนไซม์

ตัวยา clavulanic acid ในยา amoxicillin/clavulanic acid อาจเป็นสาเหตุให้เกิดการจับตัวกันแบบไม่เจาะจงของ IgG กับ อัลบูมินโดยเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ซึ่งทำให้การทดสอบ Coombs test เกิดผลบวกลวง

มีรายงานผลบวกจากการทดสอบ Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA ในผู้ป่วยที่ได้รับยา พ amoxicillin/clavulanic acid ซึ่งต่อมาภายหลังพบว่าปลอดจากการติดเชื้อ Aspergillus มีรายงานปฏิกิริยาข้ามกันระหว่าง non-Aspergillus polysaccharides และ polyfuranoses จากการทดสอบ Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA ดังนั้นผลการทดสอบที่เป็นบวกในผู้ป่วยที่ได้รับยา amoxicillin/clavulanic acid ควรได้รับการแปลผลอย่างระมัดระวัง และควรได้รับการยืนยันด้วยวิธีการตรวจวินิจฉัยอื่นๆ

10 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

ยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

ไม่มีรายงานเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานและยาปฏิชีวนะ เพนิซิลลินซึ่งได้ถูกใช้ร่วมกันในทางปฏิบัติอย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตามใน literature มีการเพิ่มขึ้นของค่า international normalized ratio ในผู้ป่วยที่ได้รับ acenocoumarol หรือ warfarin และ amoxicillin หากมีความ

จำเป็นต้องให้ยาพร้อมกัน ควรติดตามค่า prothrombin time หรือ international normalized ratio พร้อมกับการเพิ่มหรือหยุดยา amoxicillin นอกจากนี้การปรับขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานอาจมีความจำเป็น

ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน

เช่นเดียวกับยาปฏิชีวนะทั่วไป ยา amoxicillin/clavulanic acid อาจมีผลต่อเชื้อจุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่ ส่งผลให้การดูดซึมกลับของเฮปโตโรเจนลดลงและประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานลดลงด้วย

Methotrexate

ยาเพนิซิลลินอาจทำให้การขับยา methotrexate ลดลง ทำให้ความเป็นไปได้ในการเกิดพิษของยาเพิ่มขึ้น

Probenecid

ไม่แนะนำให้ใช้ยาพร้อมกัน probenecid เนื่องจาก probenecid ทำให้การขับ amoxicillin ทางไตลดลง การให้ยาร่วมกันอาจส่งผลให้ระดับ amoxicillin ในเลือดเพิ่มขึ้นและยาวนานขึ้น แต่ไม่มีผลต่อ clavulanic acid

Mycophenolate mofetil

ในผู้ป่วยที่ได้รับ mycophenolate mofetil มีรายงานว่าระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งต่อไป (pre-dose concentration) ของ mycophenolic acid (MPA) ซึ่งเป็น active metabolite มีการลดลงประมาณ 50% ภายหลังจากเริ่มรับประทานยา amoxicillin/clavulanic acid การที่ pre-dose concentration เปลี่ยนแปลงอาจไม่ได้เป็นการบ่งบอกที่แม่นยำของการเปลี่ยนแปลง MPA exposure โดยรวม

11 สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

การศึกษาในสัตว์ไม่ได้บ่งชี้ผลที่เป็นอันตรายทั้งทางตรงหรือทางอ้อมเกี่ยวกับการตั้งครรภ์, การพัฒนาของตัวอ่อน (embryo/fetus), การคลอด หรือการพัฒนาหลังคลอด ข้อมูลที่มีจำกัดของการใช้ยา amoxicillin/clavulanic acid ในสตรีมีครรภ์ไม่ได้บ่งชี้ว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นของการเกิดความพิการแต่กำเนิด การศึกษาชิ้นหนึ่งในสตรีที่มีการแตกของถุงน้ำคร่ำก่อนมีการเจ็บครรภ์ พบว่าการรักษาแบบป้องกันไว้ก่อนด้วยยา amoxicillin/clavulanic acid อาจสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าในทารกคลอดก่อนกำหนด ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในขณะตั้งครรภ์เช่นเดียวกับยาทุกชนิด โดยเฉพาะในระยะไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ นอกจากแพทย์พิจารณาแล้วควรมีความจำเป็น

สตรีระหว่างให้นมบุตร :

ตัวยาคำคัญทั้งสองตัวถูกขับออกทางน้ำนม (ยังไม่ทราบถึงผลของ clavulanic acid ต่อทารกที่ได้รับนมมารดา) อาการท้องเสียและการติดเชื้อราของชั้นเยื่อเมือก (mucous membrane) คือผลตามมาที่อาจเกิดขึ้นกับทารกที่ได้รับนมมารดา ดังนั้นจึงควรหยุดเลี้ยงลูกด้วยนมมารดา การเลี้ยงลูกด้วยนมมารดาระหว่างได้รับยา amoxicillin/clavulanic acid ควรทำต่อเมื่อมีการประเมินโดยแพทย์ที่ทำการรักษาแล้วว่าประโยชน์ที่ได้มีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับทารก

12 อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานบ่อยที่สุด คือ ท้องเสีย, คลื่นไส้และอาเจียน

อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้จากการศึกษาทางคลินิกและการเฝ้าระวังหลังยา amoxicillin/clavulanic acid ออกวางตลาด จัดประเภทตาม MedDRA System Organ Class ส่วนการจัดแบ่งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เป็นดังนี้

พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$), พบบ่อย ($\geq 1/100 - < 1/10$), พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), พบน้อย ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$)
พบน้อยมาก ($< 1/10,000$), ไม่ทราบ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

การติดเชื้อ (Infections และ Infestation)

พบบ่อย : mucocutaneous candidosis

ไม่ทราบ : การเจริญเติบโตของเชื้อที่ไม่ไวต่อยา

ความผิดปกติของเลือดและน้ำเหลือง

พบน้อย : reversible leucopenia, thrombocytopenia

ไม่ทราบ : reversible agranulocytosis, hemolytic anemia, bleeding time และ prothrombin time ยาวนานผิดปกติ¹

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

ไม่ทราบ : angioneurotic edema, anaphylaxis, serum sickness-like syndrome, hypersensitivity, vasculitis

ความผิดปกติของระบบประสาท

พบไม่บ่อย : วิงเวียนศีรษะ, ปวดศีรษะ

ไม่ทราบ : reversible hyperactivity, ชัก²

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

พบบ่อยมาก : ท้องเสีย

พบบ่อย : คลื่นไส้³, อาเจียน

พบไม่บ่อย : อาหารไม่ย่อย

ไม่ทราบ : โรคลำไส้อักเสบจากยาปฏิชีวนะ⁴, black hairy tongue

ความผิดปกติของตับและน้ำดี

พบไม่บ่อย : ระดับเอนไซม์ AST และ/หรือ ALT เพิ่มขึ้น⁵,

ไม่ทราบ : ตับอักเสบ⁶, cholestatic jaundice⁶

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนัง⁷

พบไม่บ่อย : ผื่นผิวหนัง, อาการคัน, ลมพิษ

พบน้อย : erythema multiforme

ไม่ทราบ : Steven-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, bullous exfoliative-dermatitis, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ

ไม่ทราบ : interstitial nephritis, crystalluria

¹ ดูหัวข้อคำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

² อาการชักอาจเกิดร่วมกับการทำงานของไตบกพร่องหรือในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูง

³ อาการคลื่นไส้มักจะสัมพันธ์กับการใช้ยาในขนาดที่สูงขึ้น หากอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารปรากฏชัด ให้รับประทานยา amoxicillin/clavulanic acid ตอนเริ่มรับประทานยาเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์

⁴ รวมทั้ง pseudomembranous colitis และ hemorrhagic colitis

⁵ พบการเพิ่มของค่าเอนไซม์ AST และ/หรือ ALT ระดับปานกลางในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตม แต่ยังไม่ทราบนัยสำคัญทางคลินิก

⁶ ภาวะเหล่านี้พบได้ในยาในกลุ่มเพนิซิลลินและเซฟาโลสปอรินตัวอื่นๆ

⁷ หากเกิดปฏิกิริยาแพ้ทางผิวหนัง ให้หยุดยา

13 การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา

อาการและอาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาด

อาการที่เด่นชัดคืออาการทางระบบทางเดินอาหารและภาวะไม่สมดุลของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ ภาวะ crystalluria จากยา amoxicillin อาจนำไปสู่ภาวะไตวายได้ในผู้ป่วยบางราย อาจเกิดอาการชักในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง หรือในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูง มีรายงานว่ายา amoxicillin ตกตะกอนในสายสวนปัสสาวะ โดยส่วนใหญ่พบภายหลังการบริหารยาทางหลอดเลือดดำขนาดสูง (large dose)

การรักษา

อาการทางระบบทางเดินอาหารให้การรักษาตามอาการ และดูแลให้มีความสมดุลของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ ยา amoxicillin/clavulanic acid สามารถถูกกำจัดออกได้ด้วยการฟอกไตด้วยเครื่อง

14 สภาวะการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส
เก็บในที่แห้ง

15 รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

ชนิดเม็ด 375 มิลลิกรัม

บรรจุในแผงอะลูมิเนียม บลิสเตอร์ แผงละ 7, 10 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษละ 1,2,3,4,5,10,25,50,100 แผง

ชนิดเม็ด 625 มิลลิกรัม

บรรจุในแผงอะลูมิเนียม บลิสเตอร์ แผงละ 7, 10 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษละ 1,2,3,4,5,10,25,50,100 แผง

ชนิดเม็ด 1,000 มิลลิกรัม

บรรจุในแผงอะลูมิเนียม บลิสเตอร์ แผงละ 7 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษละ 1,2,3,4,5,10,25,50,100 แผง

16 ผู้ผลิต :

MICRO LABS LIMITED

PLOT NO. 16, VEERASANDRA INDUSTRIAL AREA, BANGALORE - 560 100, INDIA

ผู้นำเข้า :

บริษัท แอดแลนต้า เมดิคัลแคร์ จำกัด

9 ซอยรามอินทรา 19 แยก 1 ถนนรามอินทรา แขวงอนุสาวรีย์ เขตบางเขน กรุงเทพมหานคร 10220

โทรศัพท์ 0-2551-3038-9, โทรสาร 0-2551-2930

17 วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร :

ตุลาคม 2559

